



心血管・腎・代謝症候群に対する セマグルチドのエビデンス

駒津光久¹⁾／宮塚 健²⁾

● 要旨

2型糖尿病および肥満症は日本において有病率の高い代謝性疾患である。米国心臓学会は、代謝性疾患、慢性腎臓病、心血管疾患が相互に関連して健康障害のリスクを高める病態を「心血管・腎・代謝症候群」と名付け、早期介入の重要性を強調している。グルカゴン様ペプチド-1受容体作動薬の1つであるセマグルチドは、2型糖尿病患者または肥満のある人を対象とした大規模臨床研究において、糖代謝の改善のみならず、心血管疾患および腎疾患に対するベネフィットが報告されている。本稿では心血管・腎・代謝症候群に対するセマグルチドの多面的なベネフィットについて概説するとともに、実臨床でセマグルチドを使用する際に留意すべきポイントについて説明する。

はじめに

厚生労働省の令和5年「患者調査」によると、日本における2型糖尿病の総患者数は約364万人（男性215万人、女性149万人）であり、高血圧（約1,609万人）、脂質異常症（約459万人）に次ぐ主要な代謝性疾患である¹⁾。また、厚生労働省の令和5年「国民健康・栄養調査」によると、日本における肥満者〔ボディマス指数（BMI） $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ 〕の割合は男性31.5%、女性21.1%で、男女ともに20代から60代にかけて増加する傾向が認められる²⁾。1973年から2019年の年次推移をみると、男性では20～70代のすべての年齢階級で肥満者の割合が増加傾向にあるが、女性では20～30代で横ばい、40代以降で減少傾向にあることが報告されている³⁾。

糖尿病はインスリンの作用不足による高血糖を主徴とする代謝性疾患であり、慢性的な高血糖は、網膜症、腎症、神経障害といった細小血管合併症や、脳梗塞、心筋梗塞などの大血管合併症の危険因子と

なる⁴⁾。糖尿病に、悪性腫瘍、感染症、歯周疾患、骨折、認知機能障害、サルコペニアなどの病態が合併することにより、患者のQuality of Lifeはさらに低下する⁴⁾。肥満は2型糖尿病、高血圧、心房細動・心不全・心臓突然死などの心疾患、悪性腫瘍の発症リスクを上昇させるとともに、高トリグリセライド血症や低HDL-コレステロール血症と関連することが報告されている³⁾。米国心臓学会（AHA）は、代謝性疾患、慢性腎臓病（CKD）、心血管疾患（CVD）が相互に関連して健康障害のリスクを高める病態を心血管・腎・代謝（CKM）症候群と名付け、早期介入の重要性を強調している⁵⁾。

グルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）はインクレチンと呼ばれるホルモンの一種で、腸管内分泌細胞の1つであるL細胞から摂食時に分泌される。GLP-1は、血糖依存的に膵 β 細胞からのインスリン分泌を促進することにより血糖値を低下させるとともに、視床下部への作用や胃内容物の排出遅延により食事を低下させる⁶⁾。GLP-1受容体作動薬は内因性GLP-1と構造的な相同性を有するペプチド

1) 信州大学医学部内科学第四教室（糖尿病・内分泌代謝内科） 2) 北里大学医学部糖尿病・内分泌代謝内科学
責任著者および連絡先：駒津光久（〒390-8621 長野県松本市旭3-1-1）E-mail：mitsuk@shinshu-u.ac.jp

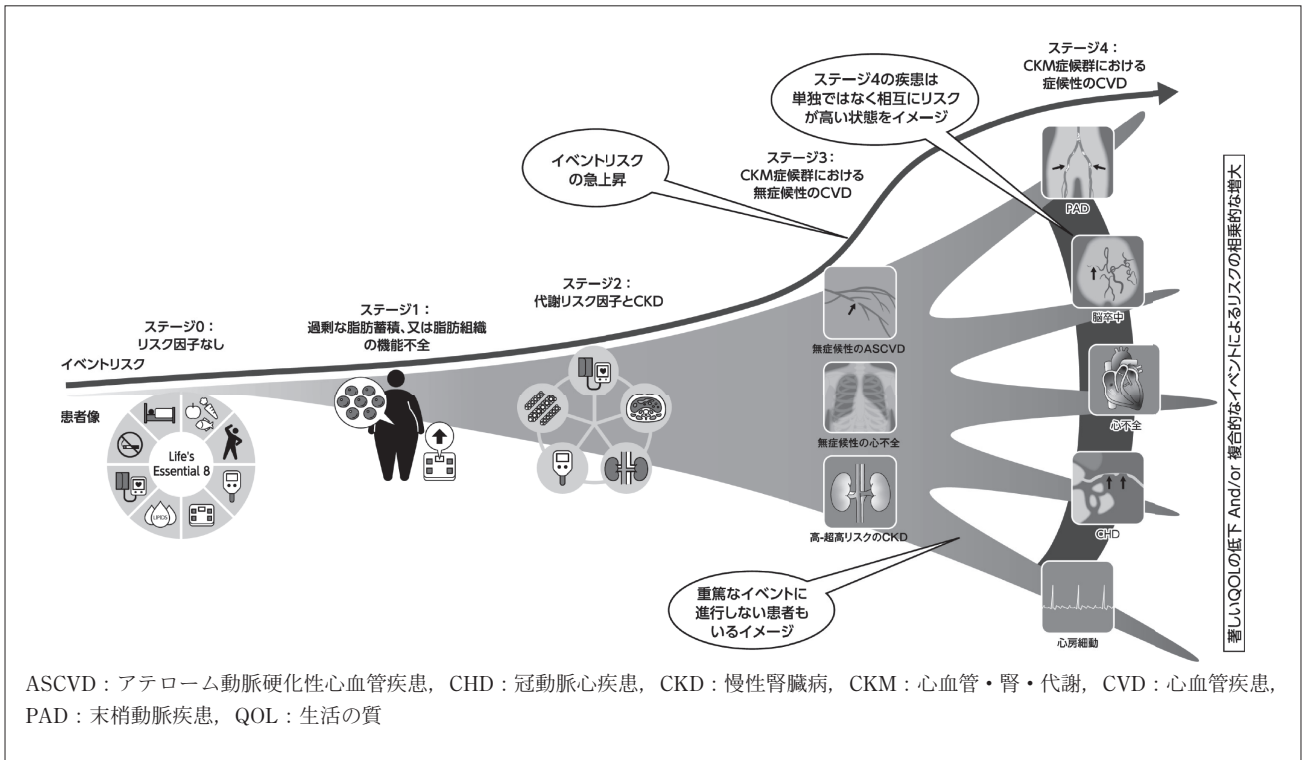


図1 CKM 症候群の概念 (文献5より改変引用)

製剤である。2型糖尿病患者に対する血糖降下作用や減量作用を示す^{7,8)}とともに、肥満があり2型糖尿病を合併していない人に対する減量作用⁹⁾が報告されている。セマグルチドはGLP-1受容体作動薬の一種であり、日本では「2型糖尿病」を適応症とする経口製剤¹⁰⁾および皮下注製剤¹¹⁾、「肥満症」を適応症とする皮下注製剤¹²⁾が販売されている。

本稿では、2型糖尿病患者または肥満・過体重のある人に対してセマグルチドを投与した際の心血管・腎アウトカムに関するベネフィットを紹介し、CKM 症候群の管理におけるセマグルチドの位置づけについて考察した。

心血管・腎・代謝 (CKM) 症候群とは

CKM 症候群はAHAにより提唱された概念で、肥満、糖尿病、CKD、CVD [心不全、心房細動、冠動脈疾患、脳卒中、末梢動脈疾患 (PAD) など] が相互に関連して健康障害や死亡のリスクを高めている病態を指す⁵⁾。CKM 症候群には、(1) 代謝性疾患やCKDによりCVDの発症リスクが高い患者や、(2) すでにCVDを発症している患者においてCVDの原因が代謝性疾患やCKDである可能性が高い場合またはCVDが代謝性疾患やCKDを悪化さ

せている場合が含まれる⁵⁾。

AHAのステートメントでは、CVDリスクに基づく0から4のステージが設定され (図1)⁵⁾、ステージ0は代謝性疾患、CKD、CVDのいずれも認めない状態、ステージ1は肥満 (過剰な脂肪蓄積、脂肪組織の機能不全) を認めるがその他の代謝性疾患、CKD、CVDを認めない状態、ステージ2は代謝性疾患またはCKDを認めるがCVDを認めない状態、ステージ3は肥満、その他の代謝性疾患、またはCKDに加えて、無症候性のアテローム動脈硬化性CVDや心不全を認める状態、ステージ4は肥満、その他の代謝性疾患、またはCKDに加えて、症候性のCVDを認める状態と定義されている⁵⁾。米国では小児期からの肥満が社会課題となっており¹³⁾、AHAのステートメントにおいても3歳からCKM症候群のスクリーニングを開始することが提唱されている⁵⁾。ステージ1からステージ3のCKM症候群ではCVDイベントの予防に重点が置かれ、リスクの高い症例に対する薬物介入として、スタチン、プロタンパク質転換酵素サブチリシン/ケキシニン9型 (PCSK9) 阻害薬、GLP-1受容体作動薬、ナトリウム・グルコース共輸送体2 (SGLT2) 阻害薬などが選択肢にあげられている⁵⁾。

米国で一般的に用いられる肥満の定義は、WHOに準拠したBMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ であり^{14, 15)}、日本で用いられているBMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ とは異なる。米国における肥満 (BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$) の有病率は2～19歳では19.7%、20歳以上では41.9%と本邦に比べ非常に高い¹⁵⁾。また機械学習モデルを用いた北欧および本邦の研究では、2型糖尿病のサブタイプの違いによりCKDや冠動脈疾患の発症率が異なる可能性が報告されている^{16, 17)}。これらの知見を勘案すると、肥満から代謝性疾患、CKD、CVDへと段階的に進行していくCKM症候群の概念で糖尿病や肥満症の病態を一元的に説明するのには限界がある。実臨床の場面では、CKM症候群の概念を念頭に置きながら、個々の病態に応じた対応が必要である。

セマグルチドの作用機序

GLP-1受容体作動薬は、血糖依存的なインスリン分泌促進による血糖降下作用、食欲抑制による減量作用を有し、2型糖尿病や肥満症の治療薬として用いられる⁶⁾。

セマグルチドはヒトGLP-1と94%のアミノ酸配列の相同性を有する長時間作用型GLP-1アナログ製剤で¹⁸⁾、日本では2型糖尿病の治療薬〔オゼンピック^{®11)}、リベルサス^{®10)}〕および肥満症の治療薬〔ウゴービ^{®12)}〕として承認されている(2025年12月時点)。いずれの製剤も少量から開始し、胃腸障害などの副作用がないことを確認して増量する。リベルサス[®]は経口投与で1日1回3mgから開始し、4週間以上投与した後、1日1回7mg(維持用量)に増量する。1日1回7mgを4週間以上投与しても効果不十分な場合には、1日1回14mgまで増量できる¹⁰⁾。オゼンピック[®]は皮下注射で週1回0.25mgから開始し、4週間投与した後、週1回0.5mg(維持用量)に増量する。週1回0.5mgを4週間以上投与しても効果不十分な場合には、週1回1.0mgまで増量できる¹¹⁾。ウゴービ[®]は皮下注射で週1回0.25mgから開始し、その後は4週間の間隔で、週1回0.5mg、1.0mg、1.7mg、2.4mg(維持用量)の順に増量する¹²⁾。

セマグルチドの頻度の高い副作用として、悪心・下痢などの胃腸障害、食欲減退、頭痛、リパーゼ増加などが報告されている。また、重大な副作用として低血糖、急性膵炎、胆嚢炎・胆管炎・胆汁うっ滞

性黄疸、イレウスが報告されている。

セマグルチドが心血管・腎アウトカムに与える影響

表1に、2型糖尿病患者または肥満・過体重のある人にセマグルチドを投与し、心血管・腎アウトカムに対する影響を検証した二重盲検無作為化プラセボ対照試験の概要をまとめた。

FLOW試験では、CKDを有する2型糖尿病患者3,533例にセマグルチド1.0mg(週1回皮下投与)またはプラセボを投与した¹⁹⁾。主要評価項目である腎複合イベントのハザード比(HR)は0.76[95%信頼区間(CI)0.66, 0.88]であり、プラセボ群に対するセマグルチド群の優越性が認められた。主要心血管イベント(MACE)の発生率および全死亡率についてもセマグルチド群でプラセボ群よりも有意に低かった。また推算糸球体濾過量(eGFR)の年間変化率はセマグルチド群で $-2.19 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 、プラセボ群で $-3.36 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ (推定差1.16:95%CI0.86, 1.47)であり、セマグルチド群でプラセボ群よりもeGFRの低下が有意に抑制された。

SOUL試験では、心血管リスクの高い2型糖尿病患者9,650例にセマグルチド14mg(1日1回経口投与)またはプラセボを投与した²⁰⁾。主要評価項目であるMACEのHRは0.86(95%CI0.77, 0.96)であり、プラセボ群に対するセマグルチド群の優越性が認められた。また、地域サブグループの解析では、「アジア」のセマグルチド群118/1,230例およびプラセボ群161/1,248例にMACEが発生し、HRは0.73(95%CI0.57, 0.93)であった。また人種サブグループの解析では、「アジア人」のセマグルチド群108/1,134例およびプラセボ群129/1,121例にMACEが発生し、HRは0.82(95%CI0.63, 1.06)であった。

STRIDE試験では、症候性のPADを有する2型糖尿病患者792例にセマグルチド1.0mg(週1回皮下投与)またはプラセボを投与した²¹⁾。主要評価項目である「投与後52週の最大歩行距離のベースラインに対する比」の群間比の推定値は1.13(95%CI1.06, 1.21)であり、プラセボ群に対するセマグルチド群の優越性が認められた。地域サブグループの解析では、「アジア」の群間比の推定値は1.20

表1 2型糖尿病患者または肥満・過体重のある人の心血管・腎アウトカムを検証したセマグルチドの無作為化プラセボ対照試験の概要

	FLOW 試験 ¹⁹⁾	SOUL 試験 ²⁰⁾	STRIDE 試験 ²¹⁾	SUSTAIN 6 試験 ²⁴⁾	SELECT 試験 ²⁷⁾
対 象	CKD ^a を有する 2型糖尿病患者	心血管リスクの高い 2型糖尿病患者 ^b	症候性のPADを有する 2型糖尿病患者	2型糖尿病患者	CVDの既往を有する肥満・過 体重のある人 (BMI ≥ 27, 45 歳以上, 糖尿病の既往なし)
セマグルチドの 用法および用量	1.0 mg (週1回皮下投与)	14 mg (1日1回経口投与)	1.0 mg (週1回皮下投与)	0.5 または 1.0 mg (週1回皮下投与)	2.4 mg (週1回皮下投与)
無作為化された 参加者数	3,533 例	9,650 例	792 例	3,297 例	17,604 例
日本人参加者の有無	有	有	有	無	有
主要評価項目の結果	腎複合イベントの HR (95% CI) : 0.76 (0.66, 0.88)	MACE の HR (95% CI) : 0.86 (0.77, 0.96)	「投与後 52 週の最大歩行距離 (m) のベースラインに対する 比」の群間比の推定値 (95% CI) : 1.13 (1.06, 1.21)	MACE の HR (95% CI) : 0.74 (0.58, 0.95)	MACE の HR (95% CI) : 0.80 (0.72, 0.90)
重要な 副次的評価項目の 結果	eGFR (mL/min/1.73 m ²) の 年間変化率の差 (95% CI) : 1.16 (0.86, 1.47) MACE の HR (95% CI) : 0.82 (0.68, 0.98) 主要な下肢有害事象が最初 に発現するまでの時間の HR (95% CI) : 0.56 (0.30, 1.02)	腎複合イベントの HR (95% CI) : 0.91 (0.80, 1.05) 主要な下肢有害事象の複合 アウトカムが最初に発現す るまでの時間の HR (95% CI) : 0.71 (0.52, 0.96)	「投与後 57 週の最大歩行距離 (m) のベースラインに対する 比」の群間比の推定値 (95% CI) : 1.08 (1.00, 1.16) 「投与後 52 週の無痛歩行距離 (m) のベースラインに対する 比」の群間比の推定値 (95% CI) : 1.11 (1.03, 1.20)	腎症の新規発現または悪 化の HR (95% CI) : 0.64 (0.46, 0.88)	心血管疾患による死亡の HR (95% CI) : 0.85 (0.71, 1.01)
全死亡の HR (95% CI)	0.80 (0.67, 0.95)	0.91 (0.80, 1.02)	0.44 (0.12, 1.34)	1.05 (0.74, 1.50)	0.81 (0.71, 0.93)
HbA1c (%) の変化量 (平均値) の群間差 (95% CI)	-0.81 (-0.90, -0.72)	-0.56 (-0.61, -0.52)	-1.0 (-1.1, -0.8)	-1.05 (-1.19, -0.91)	-0.32 (-0.33, -0.31)
体重 (kg) の変化量 (平均値) の群間差 (95% CI)	-4.10 (-4.56, -3.65)	-2.95 (-3.18, -2.73)	-4.1 (-4.8, -3.4)	-4.35 (-4.94, -3.75)	-8.51 (-8.75, -8.27)

^aeGFR (mL/min/1.73 m²) が 50 ~ 75 かつ UACR (mg/gCr) が >300 かつ <5000, または eGFR が 25 以上 50 未満かつ UACR が >100 かつ <5000.

^b50 歳以上, HbA1c が 6.5% ~ 10.0% の 2 型糖尿病, アテローム動脈硬化性心血管疾患または CKD または両者を合併.

BMI: ボディマス指数, CI: 信頼区間, CKD: 慢性腎臓病, CVD: 心血管疾患, eGFR: 推算糸球体濾過量, HbA1c: ヘモグロビン A1c, HR: ハザード比, MACE: 主要心血管イベント, PAD: 末梢動脈疾患, UACR: 尿アルブミン/クレアチニン比

表2 BMI によるサブグループ解析

	FLOW 試験 ¹⁹⁾		SOUL 試験 ²⁰⁾		STRIDE 試験 ²¹⁾	
主要評価項目	腎複合イベント		MACE		投与後 52 週の最大歩行距離 (m) の ベースラインに対する比	
全体集団における結果	HR (95% CI) : 0.76 (0.66, 0.88)		HR (95% CI) : 0.86 (0.77, 0.96)		群間比の推定値 (95% CI) : 1.13 (1.06, 1.21)	
BMI (kg/m ²) による サブグループにおける結果	≤ 30	0.82 (0.65, 1.03)	≤ 30	0.85 (0.72, 1.00)	< 28.6	1.12 (1.01, 1.24)
	> 30	0.73 (0.61, 0.89)	> 30	0.84 (0.72, 0.98)	≥ 28.6	1.15 (1.04, 1.26)

BMI: ボディマス指数, CI: 信頼区間, HR: ハザード比, MACE: 主要心血管イベント

(95% CI 1.05, 1.36) であった。なお, 52 週時の最大歩行距離のベースラインとの差 (平均値) はセマグルチド群 87 m, プラセボ群 41 m であった。PAD 患者の歩行距離の改善については, 16 週時の最大歩行距離のベースラインとの差 (平均値) がシロスタゾール群で 96.4 m, プラセボ群 31.4 m であったこと²²⁾, 6 カ月後の 6 分間歩行距離のベースラインとの差 (平均値) が他の GLP-1 受容体作動薬製剤リラグルチド群 (1 日 1 回 1.8 mg 皮下投与) で 35.7 m, プラセボ群で 10.6 m であったこと²³⁾ が

報告されており, それぞれ対象や評価方法の違いはあるものの, GLP-1 受容体作動薬がシロスタゾールと同様に PAD 患者の歩行距離を改善する可能性が示唆された。

表2に, FLOW/SOUL/STRIDE 試験の BMI サブグループの主要評価項目のデータをまとめた。FLOW 試験における腎複合イベントの抑制効果は, BMI > 30 kg/m² の症例で高いことが示唆された¹⁹⁾。一方, SOUL 試験における MACE 抑制²⁰⁾ や STRIDE 試験における最大歩行距離の延長²¹⁾ と

BMI との相関に関しては、統計学的に有意な結果は得られなかった。

SUSTAIN 6 試験では、2型糖尿病患者 3,297 例にセマグルチド 0.5 mg, 1.0 mg (週1回皮下投与) またはプラセボを投与した²⁴⁾。主要評価項目である MACE の HR は 0.74 (95% CI 0.58, 0.95) であり、セマグルチド群でプラセボ群よりもイベント発生率が有意に低かった。腎症の新規発現または悪化の HR は 0.64 (95% CI 0.46, 0.88) であった。さらにベースラインの糖尿病関連腎臓病 (DKD) リスク²⁵⁾ による post hoc 解析において、セマグルチドは全体集団 (オッズ比 0.56 : 95% CI 0.42, 0.74) および DKD 高リスク集団 (オッズ比 0.51 : 95% CI 0.38, 0.69) のいずれの集団においても DKD 発症を遅らせることが示された²⁶⁾。

SELECT 試験では、糖尿病の既往がなく、CVD の既往を有する肥満・過体重のある人 17,604 例を対象にセマグルチド 2.4 mg (週1回皮下投与) またはプラセボを投与した²⁷⁾。2型糖尿病患者を対象とした FLOW/SOUL/STRIDE/SUSTAIN 6 試験と比べて、SELECT 試験では体重の変化量の群間差が大きく、ヘモグロビン A1c (HbA1c) の変化量の群間差が小さい傾向がみられた (表 1)。主要評価項目である MACE の HR は 0.80 (95% CI 0.72, 0.90) であり、プラセボ群に対するセマグルチド群の優越性が認められた。

実臨床でセマグルチドを使用する際に留意すべきポイント

糖尿病や肥満症の治療の基本は食事療法および運動療法であり (高度の代謝障害やインスリン枯渇状態を除く)、これらの介入により十分な効果が得られない場合に薬物療法が適応となる³⁾⁴⁾。実際、オゼンピック[®]、リベルサス[®]の適応症は2型糖尿病であり、その適用は「食事療法、運動療法を十分に行ったうえで効果が不十分な場合に限り考慮すること」とされている¹⁰⁾¹¹⁾。ウゴビー[®]の適応症は肥満症であり、「高血圧、脂質異常症または2型糖尿病のいずれかを有し、食事療法・運動療法を行っても十分な効果が得られない場合」に該当し、さらに「BMI が 27 kg/m² 以上であり2つ以上の肥満に関連する健康障害を有する」または「BMI が 35 kg/m² 以上」とされている¹²⁾。セマグルチドを含む GLP-1

受容体作動薬は血糖改善効果の高い糖尿病治療薬であるため、インスリンをはじめとする他の血糖降下薬との併用により低血糖をきたす可能性がある。また減量効果も強いため、過度の減量が骨格筋量低下や筋力低下を惹起することのないよう留意する。

セマグルチドによる治療開始後は、胃腸障害 (悪心、下痢、嘔吐など)、神経系障害 (頭痛、浮動性めまいなど)、心臓障害 (心拍数増加)、眼障害 (糖尿病網膜症)、臨床検査異常 (リパーゼ増加、アミラーゼ増加など) などの発現に注意する。SUSTAIN 6 試験ではセマグルチド群の 3.0%、プラセボ群の 1.8% に糖尿病網膜症が発現した²⁴⁾。これは急速な血糖改善による網膜症の悪化 (Early Worsening of Diabetic Retinopathy) によるものと考えられている²⁸⁾。GLP-1 受容体作動薬使用時には、他の血糖降下薬使用時と同様に、眼底検査を定期的実施する必要がある。

おわりに

2型糖尿病患者または肥満症のある人において、セマグルチドは血糖改善や体重減少のみならず、腎症および CVD の発症または進行を抑制する可能性がある。AHA が提唱する CKM 症候群において、2型糖尿病や肥満症などの代謝性疾患は CKD および CVD のリスク因子とされており、セマグルチドは CKM 症候群の進行を防ぐ効果的な一手となることが期待される。どのような症例が CVD や腎疾患に対するセマグルチドのベネフィットを最大限に享受できるのか、さらなる検討が必要である。

謝 辞

本稿の作成にあたりご支援をいただいたノボ ノルディスク ファーマ株式会社、株式会社インターサイエンス社、株式会社サン・フレアに謝意を表します。

利益相反

駒津光久はノボ ノルディスク ファーマ株式会社、田辺ファーマ株式会社、日本イーライリリー株式会社、住友ファーマ株式会社より講演料を、ノボ ノルディスク ファーマ株式会社より受託研究費を、住友ファーマ株式会社、アボットジャパン合同会社、持田製薬株式会社より奨学寄附金を取得している。宮塚健はノボ ノルディスク ファーマ株式会社、住友ファーマ株式会社、日本イーライリリー株式会社、田辺ファーマ株式会社、大塚製薬株式会社、ノバルティス ファーマ株式会社、興和株式会社、株式会社三和化

学研究所, アボットジャパン合同会社, アストラゼネカ株式会社, 小野薬品工業株式会社, バイエル薬品株式会社, Dexcom より講演料を取得している。本稿の作成および投稿に関する費用はノボ ノルディスク ファーマ株式会社が提供した。

参 考 文 献

- 1) e-Stat 政府統計の総合窓口：患者調査 令和5年患者調査 全国編. 第159表 総患者数, 性・年齢階級(5歳) × 傷病小分類別. <https://www.e-stat.go.jp/dbview?sid=0004026065>.
- 2) 厚生労働省：令和5年 国民健康・栄養調査結果の概要. <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/001338334.pdf>.
- 3) 肥満症診療ガイドライン2022：第4章 肥満, 肥満症の疫学. https://www.jasso.or.jp/data/magazine/pdf/medicareguide2022_08.pdf.
- 4) 糖尿病診療ガイドライン2024：2章 糖尿病治療の目標と指針. <https://www.jds.or.jp/uploads/files/publications/gl2024/02.pdf>.
- 5) Ndumele CE, Rangaswami J, Chow SL, et al: Cardiovascular-Kidney-Metabolic Health: A Presidential Advisory From the American Heart Association. *Circulation* **148**: 1606-1635, 2023.
- 6) Zheng Z, Zong Y, Ma Y, et al: Glucagon-like peptide-1 receptor: mechanisms and advances in therapy. *Signal Transduct Target Ther* **9**: 234, 2024.
- 7) Meloni AR, DeYoung MB, Lowe C, et al: GLP-1 receptor activated insulin secretion from pancreatic β -cells: mechanism and glucose dependence. *Diabetes Obes Metab* **15**: 15-27, 2013.
- 8) Potts JE, Gray LJ, Brady EM, et al: The Effect of Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists on Weight Loss in Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Mixed Treatment Comparison Meta-Analysis. *PLoS One* **10**: e0126769, 2015.
- 9) Moll H, Frey E, Gerber P, et al: GLP-1 receptor agonists for weight reduction in people living with obesity but without diabetes: a living benefit-harm modelling study. *EClinicalMedicine* **73**: 102661, 2024.
- 10) ノボ ノルディスク ファーマ株式会社：リベルサス[®]錠 添付文書情報. <https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/GeneralList/2499014>.
- 11) ノボ ノルディスク ファーマ株式会社：オゼンピック[®]皮下注 添付文書情報. <https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/GeneralList/2499418>.
- 12) ノボ ノルディスク ファーマ株式会社：ウゴービ[®]皮下注 添付文書情報. <https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/GeneralList/2499418>.
- 13) Hampl SE, Hassink SG, Skinner AC, et al: Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Treatment of Children and Adolescents With Obesity. *Pediatrics* **151**: e2022060640, 2023.
- 14) World Health Organization. Obesity. https://www.who.int/health-topics/obesity#tab=tab_1.
- 15) Stierman B, Afful J, Carroll MD, et al: National Health and Nutrition Examination Survey 2017–March 2020 Prepandemic Data Files–Development of Files and Prevalence Estimates for Selected Health Outcomes. *Natl Health Stat Report* **158**: 1-20, 2021. <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/106273>.
- 16) Ahlqvist E, Storm P, Käräjämäki A, et al: Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol* **6**: 361-369, 2018.
- 17) Tanabe H, Sato M, Miyake A, et al: Machine learning-based reproducible prediction of type 2 diabetes subtypes. *Diabetologia* **67**: 2446-2458, 2024.
- 18) Jensen L, Helleberg H, Roffel A, et al: Absorption, metabolism and excretion of the GLP-1 analogue semaglutide in humans and nonclinical species. *Eur J Pharm Sci* **104**: 31-41, 2017.
- 19) Perkovic V, Tuttle KR, Rossing P, et al: Effects of Semaglutide on Chronic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* **391**: 109-121, 2024.
- 20) McGuire DK, Marx N, Mulvagh SL, et al: Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in High-Risk Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* **392**: 2001-2012, 2025.
- 21) Bonaca MP, Catarig AM, Houliand K, et al: Semaglutide and walking capacity in people with symptomatic peripheral artery disease and type 2 diabetes (STRIDE): a phase 3b, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* **405**: 1580-1593, 2025.
- 22) Money SR, Herd JA, Isaacsohn JL, et al: Effect of cilostazol on walking distances in patients with intermittent claudication caused by peripheral vascular disease. *J Vasc Surg* **27**: 267-274; discussion 274-275, 1998.
- 23) Caruso P, Maiorino MI, Longo M, et al: Liraglutide for Lower Limb Perfusion in People With Type 2 Diabetes and Peripheral Artery Disease: The STARDUST Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open* **7**: e241545, 2024.
- 24) Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al: Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* **375**: 1834-1844, 2016.
- 25) Jiang W, Wang J, Shen X, et al: Establishment and Validation of a Risk Prediction Model for Early Diabetic Kidney Disease Based on a Systematic Review and Meta-Analysis of 20 Cohorts. *Diabetes Care* **43**: 925-933, 2020.
- 26) Wang J, Yang J, Jiang W, et al: Effect of semaglutide on

- primary prevention of diabetic kidney disease in people with type 2 diabetes: A post hoc analysis of the SUSTAIN 6 randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab* **26**: 5157-5166, 2024.
- 27) Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, et al: Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *N Engl J Med* **389**: 2221-2232, 2023.
- 28) Jacob S and Varughese GI: Enhancing glycaemic control with impetus on weight management: Observing for early worsening of diabetic retinopathy. *Eye (Lond)* **38**: 1787-1788, 2024.

Evidence of Semaglutide for Cardiovascular-Kidney-Metabolic Syndrome

Mitsuhisa KOMATSU, MD, PhD¹⁾ / Takeshi MIYATSUKA, MD, PhD²⁾

1) The Fourth department of Internal Medicine (Diabetes, Endocrinology and Metabolism),
Shinshu University School of Medicine

2) Department of Diabetes, Endocrinology and Metabolism, Kitasato University Hospital

Corresponding author: Mitsuhisa Komatsu: 3-1-1 Asahi, Matsumoto City, Nagano 390-8621, Japan

Abstract

Type 2 diabetes and obesity are common metabolic diseases in Japan. The American Heart Association has designated the condition in which metabolic disease, chronic kidney disease, and cardiovascular disease are interrelated and collectively increase the risk of adverse health outcomes as “cardiovascular-kidney-metabolic syndrome” and emphasized the importance of early interventions. Semaglutide, a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, has been shown to confer cardiovascular and renal benefits beyond improvements in glucose metabolism in large-scale clinical trials involving people living with type 2 diabetes and/or obesity. In this article, we provide an overview of the pleiotropic benefits of semaglutide for cardiovascular-kidney-metabolic syndrome and discuss key points to consider when using semaglutide in real-world clinical practice.

Key words : cardiovascular diseases, chronic kidney diseases, glucagon-like peptide-1 receptor agonists, obesity, semaglutide, type 2 diabetes mellitus
